

# METHOD FOR PRODUCING (R)-4-CYANO-3-HYDROXYBUTYRIC ACID LOWER ALKYL ESTER

**Patent number:** JP2001122841  
**Publication date:** 2001-05-08  
**Inventor:** MATSUDA HITOSHI; SHIBATA TOSHIHARU; TSUCHISADA HIDETAKA  
**Applicant:** MITSUBISHI CHEMICALS CORP  
**Classification:**  
- **international:** C07C253/34; C07C253/14; C07C255/20  
- **european:**  
**Application number:** JP19990303430 19991026  
**Priority number(s):**

[Report a data error here](#)

## Abstract of JP2001122841

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for efficiently producing the subject compound in high purity.

**SOLUTION:** This method for producing a (R)-4-cyano-3-hydroxybutyric acid lower alkyl ester comprises the following process: the objective reaction product is extracted several times using an organic solvent from a reaction liquid after cyanation of the corresponding (S)-4-halogeno-3-hydroxybutyric acid lower alkyl ester; wherein the extraction phases resulted from the 2nd extraction operation and thereafter are used as extraction solvent for other production lot(s).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-122841  
(P2001-122841A)

(43)公開日 平成13年5月8日(2001.5.8)

(51)Int.Cl.  
C 07 C 253/34  
253/14  
255/20

識別記号

F I  
C 07 C 253/34  
253/14  
255/20

デマコト\*(参考)  
4 H 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全4頁)

(21)出願番号 特願平11-303430  
(22)出願日 平成11年10月26日(1999.10.26)

(71)出願人 000003968  
三菱化学株式会社  
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号  
(72)発明者 松田 仁史  
福岡県北九州市八幡西区黒崎城石1番1号  
三菱化学株式会社黒崎事業所内  
(72)発明者 柴田 敏治  
福岡県北九州市八幡西区黒崎城石1番1号  
三菱化学株式会社黒崎事業所内  
(74)代理人 100103997  
弁理士 長谷川 曜司

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法

(57)【要約】

【課題】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを高純度で、効率的に製造できる製造方法を提供する。

【解決手段】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの製造方法に関し、シアノ化後の反応液から有機溶媒により生成物を複数回抽出するプロセスにおいて、2回目以降の抽出相を他の製造ロットの抽出溶媒として使用する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルを水性溶媒の存在下、シアノ化反応に付し (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルを製造する際、シアノ化後の反応液から有機溶媒により生成物を複数回抽出するプロセスにおいて、2回目以降の抽出相を他の製造ロットの抽出溶媒として使用することを特徴とする (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルの製造方法。

【請求項2】 水性溶媒が、水又は水と水溶性有機溶媒との混合物であることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 水溶性有機溶媒がアルコール類、酸アミド類又はニトリル類であることを特徴とする請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 有機溶媒が、酢酸エステル類、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、ケトン類又はエーテル類であることを特徴とする請求項1ないし3のいずれかに記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルの製造方法に関する。詳しくは、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルをシアノ化して (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルを製造する方法に関する。本発明により得られる (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルは、種々の医薬中間体として有用であり、例えば、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル補酵素Aリダクターゼ(通常「HMG-COA」と略記される)の阻害剤[(R)-(R\*, R\*)]-2-(4-フルオロフェニル)- $\beta$ ,  $\delta$ -ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ビロール-1-ヘプタン酸カルシウム塩(2:1)の重要な中間体として用いることができる。

## 【0002】

【従来の技術】 (R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステル類の合成法としては、L-アスコルビン酸に過酸化水素と炭酸カルシウムを反応させて得られるL-スレオニンカルシウム塩-水和物(Carbohydrate, Res., 72, 301 (1979))やL-アラビノースに臭化水素を作用させたジブロモ体をブロムヒドリンとし、(S)-4-ブロモ-3-ヒドロキシ酸メチルエステルに導いた後(Acta Chem. Scand. B37, 341 (1983))、水酸基をテトラヒドロピラニル、トリアルキルシリル、アルキルなどの保護基で保護してから、ジメチ

ルスルホキシド中で青酸ソーダを反応せしめる方法(米国特許第4,611,067号明細書)、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸ヒーブチルエステルにルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を用いて不斉水素化反応を行って(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酸ヒーブチルエステルとした後(特開平1-211551号公報)、非プロトン性極性溶媒中でシアノ化剤との反応を行う方法(特開平5-331128号公報)等が知られている。

【0003】 以上のような報告例のうち、前者の方法は原料として光学活性体を使用し、複数の反応を経た後に水酸基の保護と脱保護工程が必要であり、工程数が多く工業的製法とは言えない。また、後者の方法は、不斉水素化反応によって得られた原料の光学純度が約92%eeと低いため、高い光学純度を要求される医薬中間体として使用するためには、生成物をシアノ化反応液から有機溶媒により抽出して水洗後、溶媒を留去し、得られた残さを有機溶媒により再結晶して光学純度を向上させる必要がある。

【0004】 これら的方法とは別に、ジケテンから得られる4-ハロゲノアセト酢酸低級アルキルエステルを得る例が多数報告されている。当初は、不斉還元反応における光学純度が92~95%eeと不充分であったが(特開昭61-146191号公報)、優れた微生物の発見により98~99%eeの光学純度が得られるまでになった(特開平8-336393号公報)。微生物により反応を行った場合の一般的な手法として、反応後、生成した(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルは、遠心分離等による除菌後、反応液から酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン、ジエチルエーテル等の有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去しカラムクロマトグラフィーや蒸留等の操作により、純品として単離することができる。単離された(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルは、前述のシアノ化反応例に倣い、水酸基を保護した上でジメチルスルホキシド中でシアノ化反応を行うことにより、又は、そのまま他の溶媒中でシアノ化反応を行うことにより(特表平7-500105号公報)、(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルが得られる。そして、これらのシアノ化反応液から、高純度の(R)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酸低級アルキルエステルを単離するためには、通常、適当な溶媒で抽出した後、濃縮及び減圧蒸留による精製が行われていた。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかし乍ら、本発明者の追試によれば、(S)-4-ハロゲノ-3-ヒドロ

から沪過を行う。沪過を効率的に行うには、珪藻土等の沪過助剤の添加が有効である。沪過された水相と有機溶媒相の混合物は、比較的短時間の静置時間をとることにより明瞭な界面を示し、目視により容易に分液操作を行うことができる。以上の操作により分液された有機溶媒相から、一般的な減圧濃縮により、目的とする (R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルの粗製濃縮液を得ることができる。また、減圧濃縮時に留出した有機溶媒は、そのまま、抽出用の有機溶媒として使用可能である。

#### 【0012】

【実施例】以下、実施例により、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(実施例) 冷却装置付きの還流凝縮器を接続したガラス製反応容器に、(S) - 4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 150 g と水 450 g を添加し、攪拌しながら約 85°C に昇温後、青酸ソーダ 57 g と水 150 g からなる溶液を 1 時間に渡って 85~90°C の温度範囲で連続して添加し、更に 85~90°C の温度範囲で 1 時間の熟成を行った後、室温まで冷却した。この反応液中に、他の実験において 3 回目の抽出相として得られた酢酸エチル 300 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 4 g を含む) を加えた後、市販の珪藻土 (昭和化学工業(株)製 ラヂオライト #700 平均粒子径 23 μm) 2 g を加えて 30 分間攪拌後、東洋沪紙

(株) 製の定量沪紙 N o. 5 C (保留粒子径 1 μm) を使用して、減圧下に沪過を行った。次に、沪過された水相と有機溶媒相の混合物を 30 分間静置し、有機相と水相に分液した。この水相に、酢酸エチル 300 ml を加え 30 分間攪拌の後、30 分間静置し、有機相と水相に分液した。1 回目の抽出相 340 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 66 g 含む) と 2 回目の抽出相 310 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 12 g 含む) を混合し、総量 650

ml の抽出相をエバポレーターにて減圧下に濃縮を行い、(R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 78 g 含有する粗製濃縮液 97 g を得た。濃縮条件は、減圧度が約 100 torr、バス温度が約 50°C で、濃縮に要した時間は 1.5 時間であった。使用した電気機器は、EYELA 製ロータリーエバポレーター NE-1 (定格 100V、12A)、EYELA 製ダイアフラム型真空ポンプ DIVAC 2.2L (定格 100V、4A)、EYELA 製真空制御ユニット NVC-11100 (定格 100V、1A)、EYELA 製冷却水循環装置 クールエース CA-1110 (定格 100V、11A) であり、推定の所要電力は 1.7 kWh である。

【0013】(比較例) 抽出用の有機溶媒として、未使用の酢酸エチルのみを用いた抽出を 3 回行う以外は、実施例と同様にシアノ化反応液及び抽出操作を行った。1 回目の抽出相 340 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 62 g 含む)、2 回目の抽出相 310 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 12 g 含む) 及び 3 回目の抽出相 300 ml ((R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 4 g 含む) を混合し、総量 950 ml の抽出相をエバポレーターにて減圧下に濃縮を行い、(R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルを 78 g 含有する粗製濃縮液 97 g を得た。濃縮に要した時間は 2.2 時間であった。推定の所要電力は 2.5 kWh である。

#### 【0014】

【発明の効果】本発明においては、(S) - 4-ハロゲノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを、水性溶媒中に青酸ソーダ等のシアノ化剤でシアノ化後、適当な有機溶媒で抽出し、濃縮することにより粗 (R) - 4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸低級アルキルエステルを得る際、2 回目以降の抽出相を他の製造ロットの抽出溶媒として使用することにより、濃縮操作に要する時間とエネルギーを大幅に削減することができる。

---

#### フロントページの続き

(72)発明者 土定 秀隆  
福岡県北九州市八幡西区黒崎城石1番1号  
三菱化学株式会社黒崎事業所内

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC54 AD16 BB11 BB12  
BB14 BB15 BB16 BB17 BB20  
BB21 BB31 QN14